

# Programme de Recherche Interdisciplinaire



## « *Imageries du Vivant, entre progrès et libertés : défis technologiques et enjeux sociétaux* »

### Porteurs du programme interdisciplinaire

Pr Charles-André Cuenod (Paris Descartes), [ca@cuenod.net](mailto:ca@cuenod.net)

Pr Françoise Dibos (Paris Nord), [dibos@math.univ-paris13.fr](mailto:dibos@math.univ-paris13.fr)

Pr Dominique Le Guludec (Paris Diderot), [dominique.leguludec@bch.aphp.fr](mailto:dominique.leguludec@bch.aphp.fr)

## Introduction

Les Imageries du Vivant constituent une thématique scientifique par essence pluridisciplinaire, qui trouve au sein de Sorbonne-Paris-Cité (SPC) un environnement particulièrement propice à son développement. Cette thématique a bénéficié ces dernières années de multiples innovations méthodologiques et techniques développées dans nos laboratoires de recherche (physique, chimie, biologie, outils mathématiques et informatiques pour le traitement des images), de l'essor de plates-formes d'imagerie, et du transfert de ces technologies pour leurs applications en biologie, médecine et psychologie.

Les techniques et méthodes des imageries du vivant se déclinent suivant des domaines scientifiques pluriels. Elles sont utilisées pour la compréhension fondamentale de processus biologiques normaux (développement - notamment cognitif, vieillissement, réponse immunitaire et inflammation) et pathologiques (cancer, pathologies cardio-vasculaires, digestives, musculo-squelettiques, neurologiques et psychiatriques), pour le dépistage et le diagnostic précoce dans un contexte clinique (oncologie, démences, troubles psychotiques), ainsi que dans le contexte thérapeutique de ces maladies (chirurgie assistée, chimiothérapie, radiothérapie). Leurs performances actuelles sont telles qu'elles peuvent, dans certaines situations, être intrusives et soulever des questions d'ordre éthique et de droit sur la pratique médicale et le respect de la vie privée des personnes.

Sorbonne-Paris-Cité représente un environnement unique où sont représentés aussi bien : 1) des chercheurs fondamentaux de pointe dans le domaine de l'imagerie ; 2) des services cliniques d'imagerie leaders au sein des établissements hospitalo universitaires de la capitale ; 3) des chercheurs en sciences humaines et sociales de premier plan.

Ce Programme Interdisciplinaire poursuit le travail de structuration en réseau des équipes de recherche en sciences exactes, des plates-formes et des services cliniques d'imagerie, initié par l'Axe Thématique Prioritaire "Imagerie du Vivant" (ATP Imagerie) en 2008 à l'Université Paris Descartes, pour l'ouvrir aux domaines des sciences humaines, et l'étendre à l'ensemble de Sorbonne-Paris-Cité. Il a pour objectifs :

- de stimuler les échanges entre les multiples acteurs du domaine afin de répondre plus efficacement aux différents enjeux scientifiques, et de favoriser la création des outils fondamentaux et appliqués de l'imagerie de demain ;
- d'accompagner les transformations de la société apportées par ces outils en diffusant l'information sur les progrès scientifiques et les avancées technologiques, et en menant une réflexion sur les enjeux sociétaux associés.

L'AERES lors de son rapport de 2013 a souligné l'importance de telles initiatives et les résultats déjà obtenus grâce à un premier financement modeste.

## Forces et structurations en imagerie au sein de SPC

### Laboratoires, plates-formes et services hospitalo-universitaires d'imagerie

Plus de 200 chercheurs sont impliqués dans la recherche en imagerie du vivant. SPC peut se prévaloir d'un plateau technique de pointe exceptionnel couvrant l'ensemble du spectre des Imageries du Vivant. Ces ressources sont réparties au sein de deux plates-formes d'imagerie du petit animal en réseau (PIPA et CERFI), des services de radiologie et de médecine nucléaire de plus de 12 hôpitaux universitaires, de la faculté de pharmacie et de la faculté dentaire, ainsi que dans de très nombreux laboratoires ayant une composante forte d'imagerie.

C'est ce riche tissu que l'ATP Imagerie s'est attaché à fédérer, notamment en organisant régulièrement des séminaires et symposiums scientifiques ouverts aux équipes de SPC et à la communauté scientifique.

### Structures d'enseignement dédiées à l'imagerie

L'ATP Imagerie a ainsi conduit à la création de la spécialité BIM "BioImaging" du MASTER « Biomedical Engineering », et du département d'Imagerie de l'École Doctorale "Médicament Toxicologie Chimie Imageries" (MTCI) intégrant le PhD Program School européen "European Molecular Imaging Doctoral School" déposé et accepté en 2011.

## Intégration dans les réseaux français et européens

Les plates-formes d'imagerie du petit animal ont été identifiées par l'Alliance pour les sciences de la VIE et de la SANTé (AVIESAN) et l'ITMO "Technologies pour la santé" pour constituer le nœud Paris-Centre du réseau "France Life Imaging" dans le cadre de l'initiative européenne EUROBIOIMAGING ; les laboratoires d'imagerie cellulaire de SPC ont été à l'origine de la création du réseau "France Bio Imaging" pour la réponse en imagerie cellulaire à EUROBIOIMAGING. Ces infrastructures nationales, au modèle européen défini dans le cadre du programme Horizon 2020, interviennent dans l'obtention de financements pour l'acquisition des instruments de pointe des plates-formes, et dans l'harmonisation de leurs conditions d'accès pour les équipes de recherche. La plate-forme d'imagerie de résonance paramagnétique électronique des Saints-Pères est leader dans le Réseau iRPE "Très Grand Equipement CNRS RENARD".

## Enjeu sociétal majeur

### Biologie et santé publique

Les techniques d'imagerie ont révolutionné la pratique médicale en fournissant des méthodes exploratoires de plus en plus inoffensives, dotées d'un large spectre d'applications chez le sujet sain comme en clinique. Elles sont déjà couramment utilisées dans la compréhension de nombreux processus physiologiques, ainsi que pour le diagnostic, le suivi et le traitement de pathologies. Cependant, l'amélioration de la sensibilité, de la spécificité, de la robustesse et des résolutions spatiale et temporelle des techniques reste une problématique de recherche active.

Le développement continu de nouvelles techniques et de nouveaux marqueurs ouvrira de nouvelles applications, actuellement limitées par la toxicité des produits chimiques, des rayonnements utilisés, ou par un pouvoir de détection insuffisant :

- compréhension des bases moléculaires et cellulaires de processus physio-pathologiques (suivi de molécules individuelles en microscopie optique, opto-génétique) ;
- localisation plus précise des sites d'intérêt, permettant un traitement mieux ciblé ;
- suivi en temps réel du fonctionnement et du développement d'un organisme ;
- suivi et assistance en temps réel lors des interventions chirurgicales, fournissant au chirurgien des informations complémentaires (visualisation des marges des tumeurs à l'aide de marqueurs métaboliques ou moléculaires, par exemple) ;
- suivi longitudinal régulier des effets d'un traitement ou de la biologie d'un organisme vivant, limitant la réalisation d'examens invasifs, parfois associés de co-morbidité (comme pour les biopsies, par exemple).

Ces nouvelles applications nécessitent des développements technologiques sur les instruments et sur la chimie/biochimie des sondes utilisées, mais également des développements théoriques et numériques pour l'analyse rapide et l'amélioration des données recueillies, leur archivage et leur exploitation dans le cadre d'un suivi à long terme par une communauté.

La conception et la mise en place de **réseaux fonctionnels et sécurisés d'archivage et de traitement de grandes masses de données numériques** bénéficiera indéniablement à d'autres types de données massives (en astrophysique, par exemple, avec l'association du projet COSMOS au présent programme).

### Économie de la santé

Les technologies de pointe de l'imagerie sont coûteuses en matériel et personnel qualifiés. La structuration proposée ici favorisera la mise en commun des ressources déjà existantes, le rassemblement d'une communauté autour de technologies d'avenir, et la fédération de moyens financiers pour l'acquisition des instruments correspondants. L'ATP Imagerie est déjà intervenue dans l'harmonisation de l'accès aux plates-formes par ses liens avec les infrastructures nationales.

Par les choix d'investissements qu'il effectue, Sorbonne-Paris-Cité est un acteur important de la répartition géographique des moyens en imagerie. Notre réseau pourra constituer un appui sur lequel coordonner les différentes demandes de moyens (niveaux national et européen), éviter les redondances et garantir l'utilisation optimale des ressources.

Le développement de la télémédecine ouvre également de nombreuses perspectives pour le partage des instruments et des compétence tout en améliorant la prise en charge des patients : maintien à domicile, accès aux soins et techniques pour les pays en voie de développement. Les bénéfices potentiels de la télé-imagerie, son périmètre et les conditions de sa mise en œuvre nécessite une réflexion impliquant des expertises très diverses que nous souhaitons associer.

### Éducation

De même qu'il existe un rapprochement fort entre neurosciences et santé, la psychologie est amenée à jouer un rôle stratégique entre les neurosciences et le domaine de l'éducation (école, apprentissage), voire celui de l'économie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet d'étudier de manière non invasive et répétée des processus d'apprentissage chez l'enfant dit « sain », c'est-à-dire dans le cerveau des élèves « tout-venant » des écoles primaires, avec

leurs difficultés d'apprentissage parfois chroniques, mais sans troubles neuro-développementaux particuliers. Les travaux en IRM cérébrale anatomique et fonctionnelle ont ainsi montré que ces processus d'apprentissage sont sous-tendus par des mécanismes de plasticité neurocognitive.

Un véritable champ de recherche expérimentale est aujourd'hui d'évaluer le plus finement possible quelles interventions pédagogiques sont susceptibles d'aider au mieux le cerveau des enfants à surmonter les difficultés d'ordre cognitif et scolaire. Tout cela soulève bien entendu des problèmes éthiques, déjà minutieusement analysés dans le domaine biomédical, mais qui peuvent se poser aussi, avec force, dans le domaine de l'éducation où la réflexion bio-éducative reste à mener.

## Déontologie, droit et éthique

La performance des méthodes d'imagerie, actuellement bien au delà des scanners corporels utilisés dans les aéroports, a soulevé de nombreux questionnements dans nos équipes scientifiques, pour lesquels nous avons sollicité la collaboration d'autres équipes du domaine du droit et de l'éthique (en particulier, auprès de l'Institut Droit et Santé de l'Université Paris Descartes), et sur lesquels nous souhaitons approfondir notre réflexion. L'accumulation des informations anatomiques et physiologiques sur les personnes nécessite de s'interroger sur l'utilisation de l'imagerie dans la pratique médicale, éducative, voire économique.

Plus particulièrement :

- quel droit d'accès au soin pour le patient lorsque les ressources sont limitées par la disponibilité des instruments d'imagerie ?
- que faire de l'information sur des pathologies détectées fortuitement mais non recherchées lors d'un examen ? À quel degré de suspicion d'un cancer faut-il lancer des procédures de test douloureuses physiquement et psychologiquement pour le patient ?
- comment évaluer le degré de fiabilité d'un diagnostic précoce ? Comment gérer les risques de faux positifs et faux négatifs dans un contexte où la médecine se veut de plus en plus fondée sur des preuves irréfutables ?
- comment appliquer les principes d'information et de consentement préalable du patient ?
- comment respecter la vie privée et le droit à l'anonymat de personnes sur lesquelles on recueille de plus en plus d'informations détaillées ?
- comment assurer la confidentialité des images dans le cadre de la télémédecine et de la recherche biomédicale ?

## Périmètre scientifique du programme

### Les Imageries du Vivant

Les Imageries du Vivant recouvrent un spectre scientifique large allant des mathématiques et de l'informatique jusqu'à la médecine, en passant notamment par la physique, la chimie, la biologie, la pharmacie, la physiologie, les neurosciences et la psychologie. Ces différentes disciplines s'articulent autour de méthodes et techniques fournissant des images de l'intérieur des organismes vivants : microscopies optiques et électroniques, scanner à rayons X, ultrasons, IRM, tomographie d'émission de positons (TEP). Ces images donnent accès à des marqueurs quantitatifs, de nature anatomique, fonctionnelle et moléculaire de l'état de l'être vivant (position et volume d'une tumeur, activité cérébrale ou perfusion vasculaire, révélation des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer par imagerie TEP/<sup>18</sup>F). Le Labex AFECTIB proposé par D Scherman regroupait les projets innovants des équipes de SPC.

Chacune des équipes intervient sur un ou plusieurs éléments de la chaîne d'acquisition, analyse et exploitation des images :

- développement de nouvelles sondes, vecteurs et traceurs. Les équipes de chimie développent des agents moléculaires dédiés permettant la détection de processus et molécules spécifiques au niveau cellulaire ou tissulaire : inflammation, néo-angiogénèse, ischémie, apoptose. Une autre voie de recherche est le développement d'agents moléculaires adaptés à plusieurs modalités d'imagerie (permettant les combinaisons IRM/TEP, TEP/optique ...).
- instrumentation. Les plates-formes d'imagerie, laboratoires et services hospitaliers de SPC disposent de l'ensemble des techniques de pointe actuelles. De nouvelles méthodes sont également en développement dans nos laboratoires (Imagerie par Résonance Paramagnétique Electronique, IRM multi-ondes, tomographie d'émission monophotonique ou TEMP)
- analyse des données. Cinq laboratoires de mathématiques, informatique et traitement du signal, ainsi qu'un laboratoire d'astrophysique, sont engagés dans des collaborations pour le traitement des images produites, le stockage et l'exploitation des grandes masses de données ("Big Data") correspondantes, ainsi que la modélisation des phénomènes biologiques sous-jacents (suivi de l'inflammation dans le cadre du Labex Inflammex, par exemple)
- biologie, psychologie et clinique. Les méthodes d'imagerie utilisées ou en cours de développement améliorent la compréhension de l'anatomie, des processus physiologiques et fonctionnels des êtres vivants. L'intégration des nouveaux développements doit également être transférée à la clinique (recherche translationnelle).

Les conséquences des changements de paradigmes induits par l'évolution de l'imagerie doivent aussi être étudiées sur les plans éthiques, juridiques, économiques.

## **Interdisciplinarités, inter-modalités et multiplicités des échelles**

Le rapprochement des acteurs des Imageries du Vivant au sein de Sorbonne-Paris-Cité a pour objectif, grâce au brassage des connaissances, l'émergence d'un langage commun et d'approches originales combinant les expertises respectives. Outre la complémentarité des thématiques scientifiques, nous souhaitons favoriser une synergie en associant :

- différentes modalités d'acquisition des images, qui fournissent des informations complémentaires : images anatomiques (scanner ou IRM), images fonctionnelles ou moléculaires (IRM, TEP ou TEMP) ;
- différents modèles d'une fonction biologique, pour faire ressortir les similarités, transférer les méthodes et les agents moléculaires entre organes différents ou espèces différentes ;
- différentes échelles d'analyse : sub-cellulaire, cellulaire, tissulaire, organe, organisme, population, pour par exemple combiner histologie de biopsies et images des organes dans le suivi thérapeutique des cancers.

Cette approche multi-organes, multi-modalités et multi-échelles est une spécificité et une force de notre projet.

## **Actions envisagées dans le cadre du programme**

Pour promouvoir et faciliter l'investissement des enseignants et chercheurs dans le projet, nous recommandons de favoriser

- la mise en place de collaborations pour l'éclosion de projets novateurs issus d'une synergie entre les équipes ;
- la connaissance des équipes entre elles, et le partage des savoirs ;
- la mutualisation des ressources et l'accessibilité aux méthodes d'imagerie.

Pour cela, nous proposons :

1. la mise en place d'une politique incitative d'accompagnement de la recherche en imagerie et sur les données massives "big data" ;
2. l'aide à l'unification des plates-formes en imagerie du petit animal, et le partage des modalités innovantes et coûteuses.
3. la promotion des projets dans les appels d'offre de l'ANR (notamment avec la création d'une ANR thématique « Imagerie biologique et médicale »), de la région et de la communauté européenne (horizon 2020). Une cellule de veille, chargée de suivre le calendrier des appels d'offre et d'inciter les équipes à y répondre, sera mise en place.
4. la conception de projets basés sur une approche combinée entre les laboratoires de recherche et les plates-formes;
5. de veiller à la valorisation et aux transferts technologiques des avancées en imagerie par des collaborations actives avec le monde industriel (contrats, chaires industrielles, thèses CIFRE).
6. l'élargissement des lieux actuels d'échanges (séminaires "Imageries" hebdomadaire et annuel), l'organisation de manifestations régulières, et l'invitation d'experts de renommée internationale.

Nous aurons également particulièrement à cœur d'élargir ces dernières manifestations à la société civile sous les formats de médiation les mieux adaptées au grand public, ainsi que de continuer à renforcer dans un esprit d'interdisciplinarité les formations universitaires et techniques d'excellence sur tous les champs disciplinaires touchant à notre thématique.

## **En conclusion**

Sorbonne-Paris-Cité dispose d'atouts d'exception pour devenir un acteur majeur dans le domaine des Imageries du Vivant (IDV). Elle peut s'appuyer sur la richesse et la diversité de ses chercheurs en sciences exactes, ses plateaux techniques disposant d'un parc remarquable d'appareils, innovants et coûteux, un réseau d'hôpitaux impliqués dans la recherche, mais également sur ses compétences en sciences humaines et sociales.

La création d'un « Programme Interdisciplinaire en Imageries du Vivant » favorisera cette synergie en recherche et formation, augmentera la compétitivité, la visibilité, les collaborations industrielles et l'attractivité de Sorbonne-Paris-Cité, et constituera un appui à la diffusion et la réflexion sociétales dans ce vaste champ thématique en expansion rapide, et impactant de façon majeure la vie des personnes et la société.